- 1. Patil N, Cox DR, Bhat D, Faham M, Myers RM, Peterson AS. A potassium channel mutation in weaver mice implicates membrane excitability in granule cell differentiation. *Nature Genet* 1995; 11: 126-9.
- 2. Tejedor F, Zhu XR, Kaltenbach E, Ackermann A, Baumann A, Canal I, Heisenberg M, Fischbach KF, Pongs O. Minibrain: a new protein kinase family involved in postembryonic neurogenesis in *Drosophila. Neuron* 1995; 14: 287-301.
- 3. Shindoh N, Kudoh J, Maeda H, Yamaki A,
- Minoshima S, Shimizu Y, Shimizu N. Cloning of a human homolog of the *Drosophila* minibrain/rat Dyrk gene from the Down syndrome critical region of chromosome 21. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225: 92-9.
- 4. Song WJ, Sternberg LR, Kasten-Sportès C, van Keuren ML, Chung SL, et al. Isolation of human and murine homologs of the *Drosophila* minibrain gene; human homolog maps to chromosome 21q22.2 in the Down syndrome critical region. *Genomics* 1996; 38: 331-9.
- 5. Smith DJ, Stevens ME, Sudanagunta SP, Bron-
- son RT, Makhinson M, Watabe AM, O'Dell TJ, Fung J, Weier HUG, Cheng JF, Rubin EM. Functional screening of 2 Mb of human chromosome 21q.22.2 in transgenic mice implicates *minibrain* in learning defects associated with Down syndrome. *Nature Genet* 1997; 16: 28-35.
- 6. Silva AJ, Paylor R, Wehner JM, Tonegawa S. Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 1992; 257: 206-11.
- 7. Kola I. Simple minded mice from *in vivo* librairies. *Nature Genet* 1997; 16: 8-9.



Des souris transgéniques possédant des fragments de chromosomes humains fonctionnels. Les techniques de transgenèse chez la souris butent souvent sur la taille des fragments génétiques qu'il faut transférer pour obtenir une expression qualitativement et quantitativement satisfaisante du transgène. Cependant, des progrès ont été réalisés récemment grâce au transfert de très grands fragments sous la forme de chromosomes artificiels de levure, isolés ou combinés (m/s $n^{\circ}4$, vol. 9, p. 477). C'est ainsi qu'ont pu être obtenues des souris possédant les locus de la β-globine et des immunoglobulines humaines (m/s n° 1, vol. 12, p. 103). Avec ces méthodes, cependant, la taille maximale de l'ADN transféré reste limitée à un maximum de l'ordre de la mégabase. C'est la raison pour laquelle une équipe japonaise a testé une méthode permettant de transférer des chromosomes entiers. La base de cette technique est le transfert dans des cellules souches embryonnaires (cellules ES) de chromosomes par l'intermédiaire de microcellules (MMCT, microcellmediated chromosome transfer). Cette approche consiste à fusionner des fibroblastes humains avec des cellules d'une lignée murine afin d'obtenir des hybrides somatiques contenant chacun au moins un gène marqueur de résistance à l'antibiotique G418 intégré dans un chromosome humain. Ensuite, un choc hypotonique permet de faire éclater les hybrides en «microcellules» contenant chacune, en moyenne, un chromosome humain. Ces

micro-cellules sont alors fusionnées à nouveau avec des cellules murines qui sont ensuite sélectionnées par le G418 et la nature des chromosomes contenus par ces hybrides de deuxième génération est analysée par PCR et par hybridation in situ. La dernière étape consiste à obtenir à nouveau, à partir des clones d'hybrides somatiques de deuxième génération contenant les chromosomes humains désirés, une population de micro-cellules qui sont fusionnées avec des cellules ES. La sélection par le G418 permet d'isoler les cellules ES contenant le chromosome humain d'intérêt. Après injection de ces cellules ES ainsi modifiées dans des blastocystes, des souris chimères sont obtenues. Les auteurs se sont intéressés particulièrement à des souris possédant, soit le chromosome 2, soit le 14, soit le 22, c'est-à-dire les chromosomes sur lesquels sont situés les locus des gènes d'immunoglobuline IGGK, IGGH et IGGL. Un très haut niveau d'expression de ces immunoglobulines humaines, témoignant d'un phénomène normal de réarrangement dans le système lymphocytaire murin, peut être observé tout au long de la vie des animaux chimères; les chromosomes humains des souris obtenues se maintiennent donc de manière stable chez des souris transgéniques par ailleurs phénotypiquement normales à l'exception de deux stérilités observées chez des mâles. Cette absence de phénotype et cette stabilité n'allaient pas de soi puisque les souris sont totalement ou partiellement trisomiques: elles contiennent en

effet les deux copies d'une paire de chromosomes murins et les régions synténiques correspondantes d'un chromosome humain célibataire. Le passage dans la lignée germinale du chromosome humain n'a été observé que pour un fragment du chromosome 2, transmis de manière stable par les mâles et les femelles sur plusieurs générations [1]. Il n'est naturellement pas sûr que cette méthode puisse être employée avec n'importe quel chromosome humain, une trisomie chimérique pouvant, selon les cas, entraîner un phénotype plus ou moins anormal. De même, les conséquences sur la méiose de certaines de ces trisomies pourraient empêcher le passage dans la lignée germinale. Dans l'expérience de Tomizuka et al., les conséquences variables d'une trisomie chimérique du 2, du 14 et du 22 pourraient expliquer que seul un fragment du chromosome 2 ait pu être transmis à la lignée germinale. Il n'empêche que ces résultats ouvrent une voie nouvelle pour créer des souris transgéniques comportant des chromosomes humains normaux ou artificiels $(m/s \ n^{\circ}8/9,$ vol. 13, p. 1066). Outre l'expression correcte de certains gènes possédant des éléments de structure et de régulation disséminés sur de très grands fragments d'ADN, cette approche devrait également permettre de créer des modèles animaux de maladies humaines avec désordres cytogénétiques, par exemple la trisomie 21.

[1. Tomizuka K, et al. Nature Genet 1987; 16: 133-43.]